



TITLE:

# Candida尿路感染症の治療二血清中抗体価および血清中 D-arabinito1値の推移からみた検討

AUTHOR(S):

徳永, 周二; 大川, 光央; 久住, 治男

---

CITATION:

徳永, 周二 ...[et al]. Candida尿路感染症の治療二血清中抗体価および血清中 D-arabinito1値の推移からみた検討. 泌尿器科紀要 1987, 33(12): 1988-1994

ISSUE DATE:

1987-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119395>

RIGHT:

## *Candida* 尿路感染症の治療：血清中抗体価 および血清中 D-arabinitol 値の推移からみた検討

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

徳永 周二・大川 光央・久住 治男

### TREATMENT OF *CANDIDA* URINARY TRACT INFECTIONS WITH REFERENCE TO SERUM LEVELS OF ANTI-*CANDIDA* ANTIBODY AND D-ARABINITOL

Shuji TOKUNAGA, Mitsuo OHKAWA and Haruo HISAZUMI

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. H. Hisazumi)

A clinical study was carried out on 11 patients with *Candida* urinary tract infection; 4 with chronic cystitis and 7 with acute pyelonephritis including 2 patients associated with candidemia. The patients received 1.5 to 6.0 g of 5-fluorocytosine (5-FC) orally daily for 6 to 22 days. The response was excellent in 6, moderate in 4 and poor in 1 case, overall efficacy rate being 90.9%. No patients showed any adverse reaction. The antibody against the *Candida* species was measured by an indirect hemagglutination test and the serum level of D-arabinitol, a major metabolite of *Candida* species, was determined by gas-liquid chromatography. A 4-fold or greater rise in anti-*Candida* antibody was detected in 4 of the 6 patients with pyelonephritis, including one patient associated with candidemia, 14 to 31 days following the treatment. Serum D-arabinitol levels in all of the 4 patients with pyelonephritis exceeded the detection limit of 0.2  $\mu$ g/ml before treatment. The levels decreased promptly during treatment and normalized 10 to 20 days after the start of treatment.

These results suggest that 5-FC is an effective drug for *Candida* urinary tract infections. The determinations of anti-*Candida* antibody titer and serum D-arabinitol level may be clinically useful for the diagnosis of *Candida* pyelonephritis. In particular, the serum levels of D-arabinitol appear to be a useful parameter to follow-up the effect of anti-fungal treatment on *Candida* pyelonephritis.

**Key words:** *Candida* urinary tract infections, 5-fluorocytosine, Anti-*Candida* Antibody, D-arabinitol

#### 緒 言

近年、真菌感染症は次第に増加傾向にあり、特に尿路においては *Candida* spp. の分離頻度が増えつつある<sup>1)</sup>。しかし、*Candida* 尿症の多くが菌交代現象として出現することは周知の事実で、それまでの抗菌剤や抗生物質を中止するだけで、*Candida* 尿症が消失することも稀でなく、その病原性を無視しえる症例も多い。一方、発熱や白血球増多症を伴う場合には *Candida* 腎盂腎炎の存在が疑われ、抗真菌剤の投与を必要とする症例も経験される。しかしながら、現在のところ *Candida* 尿症の臨床的意義については十分に解明されておらず、したがって *Candida* 尿路感染症の診断お

よび治療については議論のあるところであり、早急な検討が望まれている。

今回、著者らは膿尿および *Candida* 尿症を有した症例を対象とし、抗真菌剤の1つである 5-fluorocytosine (5-FC) を投与し、その臨床効果を検討した。さらに発熱や白血球増多症を伴った症例を中心に *Candida* spp. の血清中抗体価と *Candida* spp. の主要な糖代謝産物である D-arabinitol の血清中濃度を測定し、それらの有用性を検討した。

#### 対象および方法

##### 1. 対象

対象は1視野に5個以上の膿尿および  $10^4$ /ml 以上

の *Candida* 尿症が認められた11症例（男子9例，女子2例）で年齢は39～76歳，平均58.9歳であった．全例が尿路の基礎疾患を有しており，神経因性膀胱が6例と最も多く，ついで水腎症が4例であった．さらに10例（90.9％）が尿路へのカテーテル留置症例であった．臨床的には症例1～4は膀胱炎が，症例5～11は38°C以上の発熱ないし9,000/mm<sup>3</sup>以上の白血球増多症を有しており腎盂腎炎が疑われ，うち2例（症例10，11）では血中からも *Candida* sp. が分離された．また全例が尿路以外にも重篤な合併症を有しており，その中で悪性腫瘍が6例と最も多かった．さらに全例が *Candida* 尿症出現直前まで細菌性尿路感染症に対し抗菌化学療を受けていた（Table 1）．

## 2. 5-FC の投与方法および効果判定

5-FC は 1日 1.5～6.0 g を 6～22日間経口投与され，効果判定は投与終了時に UTI 薬効評価基準（第3版）<sup>2)</sup> の細菌を *Candida* spp. に置きかえて行った（Table 2）．5-FC は原則として単独投与としたが，細菌性腹膜炎を合併していた症例2および *P. aeruginosa* との混合感染で 5-FC 投与中も発熱が続いていた症例5では cephoperazone が併用された．なお，*Candida* spp. の同定にはアビ 20C オキサノグラム（アスカ純薬，東京）に Tween 80（和光純薬，東京）を添加した培地<sup>2)</sup> を用いた．11例中9例で尿中 *Candida* spp. の同定が施行され9例全例で *C. albicans* で，ま

た同時に血中より分離された *Candida* spp. も2例とも *C. albicans* であった．

## 3. 血清中抗体価の測定

血清中 *Candida* 抗体価は，間接赤血球凝集反応を原理とした *Candida* HA test（Hoffman-La Roche, Basle, Switzerland）を用いて測定し，1：160以下は正常<sup>4)</sup>とした．すなわち，まず *Candida albicans* serotype A から抽出されたポリサッカライドを被覆したホルマリン処理ヒツジ赤血球を用いて抗原懸濁液（1％感作ヒツジ赤血球懸濁液）を作製した．次いで患者血清 0.05 ml に吸収用ヒツジ赤血球懸濁液（20％未感作赤血球懸濁液）0.55 ml を加え混和し，50°C 恒温槽で30分間 incubate したのち3,000 rpm 10分間遠心分離後上清を回収し，10倍希釈患者血清を作製した．ついで，マイクロタイターVプレート（豊島工業，東京）を用いて，生理食塩水 0.025 ml を滴下し1：20から1：5120までの稀釈系列を作り，前述の10倍稀釈血清 0.025 ml を1：20の稀釈列に加え，25 µl 用ダイリ्यूター（Tomy Seiko，東京）を使用し順次倍々稀釈し，最終的に1：5120を作製した．最後に前述の1％感作ヒツジ赤血球懸濁液 0.025 ml を全稀釈系列に加え15秒間振盪し，37°C で2時間，さらに4°C で24時間 incubate したのち判定した．

## 4. 血清中 D-arabinitol の測定

血清中 D-arabinitol の濃度は，著者が報告してき

Table 1. Clinical summary of UTI cases treated with 5-fluorocytosine (1).

Case No	Age Sex	Urological disorder	Catheter (route)	Other conditions	Previous treatment
1	42 M	Neurogenic bladder	+ (urethra)	cervical spinal tumor	PPA
2	66 M	Neurogenic bladder	+ (urethra)	DM, CRF (CAPD), peritonitis	TAPC, CTT
3	76 M	Neurogenic bladder	+ (uerthra)	DM, cerebral infarction	NFLX
4	66 F	Neurogenic bladder	+ (urethra)	cervical ca., myocardial infarction	NFLX
5	46 M	Neurogenic bladder	—	meningo-encephalitis	steroid, GM, PIPC
6	58 M	Hydronephrosis (ureteral stricture)	+ (urethra)	malignant lymphoma, DM	Pepleo, radiation GM, PIPC
7	70 M	BPH postope.	+ (urethra)	rectal ca.	CMX
8	59 M	Hydronephrosis (ureteral stricture)	+ (kidney)	rectal ca.	CTM
9	66 M	Hydronephrosis (ureteral stone)	+ (kidney)	CRF	PPA, MCR
10*	39 F	Hydronephrosis (ureteral stricture)	+ (kidney)	cervical ca.	ABPC, AMK
11*	60 M	Neurogenic bladder	+ (urethra)	DM, IVH, cerebral infarction	GM, CMX

\* : cases with candidemia

Table 2. Clinical summary of UTI cases treated with 5-fluorocytosine (2).

Case No	Dose of 5-FC (total dose)	Fever (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Pyuria	Yeasts (CFU/ml)	Bacteria (CFU/ml)	Efficacy	Side effect
1	6.0g×22days (132 g)	36.5** 36.3	6,200 5,800	++ ++	<i>C.albicans</i> >10 <sup>5</sup> —	<i>Acinetobacter sp.</i> >10 <sup>5</sup> <i>S.marcescens</i> >10 <sup>5</sup>	Moderate	—
2	6.0 × 14 ( 84 )	38.5 37.3	12,100 10,500	+++ +++	<i>C.albicans</i> >10 <sup>5</sup> —	— —	Moderate	—
3	1.5 × 7 ( 10.5 )	37.5 37.3	5,600 6,500	+++ —	<i>C.albicans</i> >10 <sup>4</sup> —	— —	Excellent	—
4	1.5 × 7 ( 10.5 )	36.5 35.8	6,400 6,500	++ —	<i>Candida sp.</i> >10 <sup>4</sup> —	— —	Excellent	—
5	6.0 × 7 ( 42 )	37.8 38.4	9,200 11,200	+++ —	<i>C.albicans</i> >10 <sup>5</sup> —	<i>P.aeruginosa</i> >10 <sup>4</sup> <i>P.aeruginosa</i> >10 <sup>6</sup>	Excellent	—
6	6.0 × 20 (120 )	38.6 38.8	6,500 4,600	+++ +	<i>C.albicans</i> >10 <sup>5</sup> —	— <i>K.pneumoniae</i> >10 <sup>6</sup>	Excellent	—
7	6.0 × 7 ( 42 )	38.3 36.3	12,000 7,500	+++ ±	<i>C.albicans</i> >10 <sup>5</sup> —	— <i>S.faecalis</i> >10 <sup>5</sup>	Moderate	—
8	1.5 × 14 ( 21 )	38.4 36.8	9,400 5,800	+ +	<i>C.albicans</i> >10 <sup>4</sup> —	— <i>S.marcescens</i> >10 <sup>5</sup>	Moderate	—
9	1.5 × 6 ( 9 )	38.0 38.7	8,800 7,900	++ —	<i>Candida sp.</i> >10 <sup>4</sup> —	— —	Excellent	—
10*	6.0 × 10 ( 60 )	39.6 36.8	8,200 8,400	++ —	<i>C.albicans</i> >10 <sup>4</sup> —	— —	Excellent	—
11*	6.0 × 14 ( 88 )	39.6 37.8	8,800 9,800	+++ ++	<i>C.albicans</i> >10 <sup>5</sup> <i>C.albicans</i> >10 <sup>5</sup>	— —	Poor	—

\* : cases with candidemia      \*\* : before treatment  
after treatment

た gas-liquid chromatography を用いた方法<sup>3,5)</sup>により測定した。本法による血清中 D-arabinitol の検出限界は 0.2 µg/ml<sup>5)</sup> で、それ以下のものは 0 µg/ml として取り扱った。

## 成 績

### 1. 5-FC の臨床効果

*Candida* 尿路感染症に対する総合臨床効果は著効 6 例 (54.5%)、有効 4 例 (36.4%)、無効 1 例 (9.1%) で有効率は 90.9% であった (Table 3)。無効症例は、*Candida* 血症を伴った症例 11 で血中の *C. albicans* は消失したが *Candida* 尿症および膿尿は存続した。発熱や白血球増多症に対する効果をみると、いずれかに改善がみられたのは 8 例中 6 例 (75.0%)、両者が完全に正常値を示したのが 8 例中 3 例 (37.5%) に認められ、逆に症例 5 の 1 例 (12.5%) では両者とも増悪した。なお、5-FC によると考えられる自他覚的副作用は全例に認められなかった。

### 2. 血清中抗体価の推移

8 例に *Candida sp.* に対する血清中抗体価を測定した (Fig. 1)。臨床的に腎盂腎炎が疑われた症例 5, 6, 8 および *Candida* 血症をともなった症例 10 では、血清中抗体価は 5-FC 投与 12~31 日後に 1 : 320 以上

Table 3. Overall clinical efficacy of 5-fluorocytosine

Pyuria <i>Candida sp.</i>	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	6	1	3
Decreased	0	0	0
Unchanged	0	0	1

Excellent	6 (54.5%)	Overall effectiveness rate 10/11 (90.9%)
Moderate	4 (36.4%)	
Poor	1 ( 9.1%)	

の陽性を示し、14~31 日後にはいずれも 4 倍以上の抗体価の上昇を認めた。特に症例 10 では 14 日後には 8 倍もの高い上昇がみられた。症例 1 および 2 では 5-FC 投与前よりすでに血清中抗体価は高値を示しており、症例 7 および 11 では抗体価に変動はみられず正常値のまま推移した。

### 3. 血清中 D-arabinitol 値の推移

Fig. 2 に 6 例において測定された血清中 D-arabinitol 値の推移を示した。血清中 D-arabinitol は臨床的に腎盂腎炎を疑われた症例 5, 6, 7 および *Candida* 血症を伴った症例 10 で 5-FC 投与前に検出され、それぞれ 5.7, 6.8, 0.2 および 8.0 µg/ml であっ

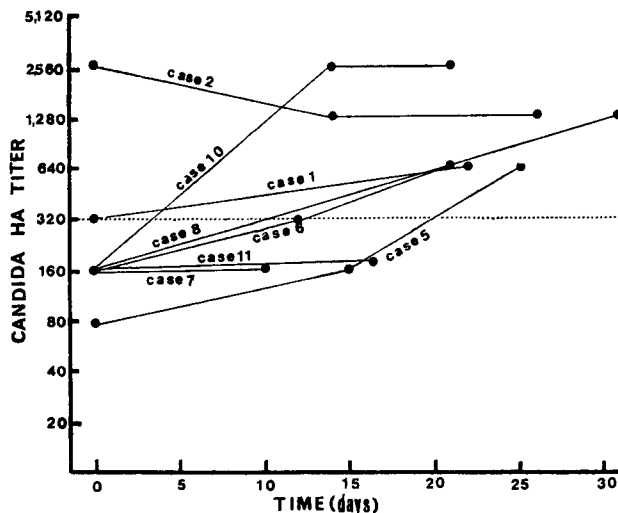
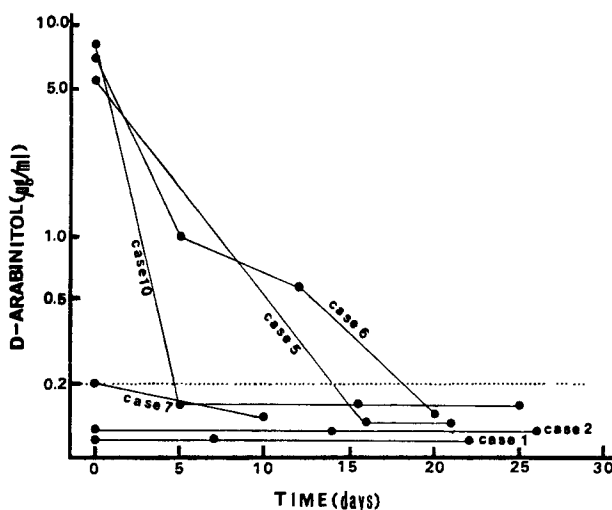
Fig. 1. Results of *Candida* HA test.

Fig. 2. Results of serum D-arabinitol determination.

た。これら4例の血清中 D-arabinitol 値は 5-FU の投与とともに下降し、症例10では5日後に検出されなくなったのをはじめ、10~20日後には全例で血清中より消失した。一方、膀胱炎が疑われた症例1および2では血清中 D-arabinitol は検出されなかった。

### 考 察

健康成人において適切な採尿法で得られた尿から真菌は分離されない、すなわち真菌は尿路の常在菌ではないと一般に考えられている<sup>6)</sup>。もともと真菌は弱毒菌であり、その中で最も病原性が強いとされる *C. albicans* でさえ、実験的尿路感染症を惹起させることは容易ではない<sup>5)</sup>。しかしながら高度医療の発達・普

及は一方では compromised host の増加を生み、これに強力な抗菌化学療法剤の使用も加わって、*Candida* 尿路感染症の発現が容易となり、尿路特に腎病変から播種性 *Candida* 症へ進展する可能性も示唆されている<sup>7,8)</sup>。しかし、現時点においては *Candida* 尿路感染症の明確な診断基準は確立されておらず、したがってその治療の適否は主治医の判断によってなされているのが現状である。特に *Candida* 尿路感染症の診断を困難にしている最大の点は、*Candida* spp. の有意の尿中菌数であろう。この点に関して議論も多いが、今回著者は UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup> に従い 10<sup>4</sup>/ml 以上を有意の菌数とし、かつ5個/hpf 以上の膿尿を有する症例を対象に 5-FU の治療効果について検討

した。なお、河田ら<sup>9)</sup>は抗生物質の1週間休薬後における真菌の存続を診断基準の1つに挙げており、このことを含め *Candida* 尿路感染症の診断については検討が必要であろう。

深在性真菌症の化学療法は、細菌感染症に対するそれに比し著しく立ち遅れている。現在のところ本邦では amphotericin B, 5-FC および miconazole が発売されているにすぎず、近く ketoconazole が加わろうとしているのが実状である。その中で amphotericin B は古くから使用されている薬剤であるが、今でも最も抗菌力の強い薬剤である。しかし、抗与法が点滴静注に限られ、しかも腎毒性などの副作用が強いことなどから、その使用には十分な配慮が必要である<sup>10)</sup>。一方、5-FC は経口投与で腸管からの良好な吸収が得られ、容易に有効な血中濃度に達する<sup>11)</sup>ため深在性真菌症に有効であるとされ、広く使用されている。さらに投与された 5-FC の90%が活性型で尿中に排泄される<sup>11,12)</sup>ため、尿路においても有効性が期待されている。今回の検討でも何ら副作用もなく高い有効率が得られたことは、5-FC が真菌性尿路感染症に対し優れた薬剤であることを示唆したものと考えられた。

ところで、今回の検討では1例(9.1%)であったが 5-FC 無効例を認めた。本症例から分離された *C. albicans* の MIC を測定していないので 5-FC 耐性株とは判定できないが、5-FC 耐性株の出現は Schönebeck ら<sup>13)</sup>によれば *Candida* spp. で33%, *C. albicans* で7.5%であったと報告され、現在のところ耐性株の出現が最大の問題点とされている<sup>14)</sup>。耐性獲得については、5-FC が真菌細胞内に取り込まれ、5-FU を経て RNA に転換される際に関与する各種酵素の突然変異が原因であるとされている<sup>15)</sup>。耐性株には最初から高い MIC (1,638 µg/ml) を有する class A 株と治療途中で耐性獲得をする class B 株があり<sup>16)</sup>、両者の鑑別は繰り返し 5-FC の感受性を調べることによって可能である。したがって、class A 株なら 5-FC 以外の薬剤が必要であり、class B 株なら高濃度の 5-FC 投与とともに他剤との併用が効果的である<sup>16)</sup>といわれている。

前述のごとく、5-FC は UTI 薬剤評価基準では高い有効率が得られたが、発熱や白血球増多症などの臨床症状の改善率とは一致しなかった。その理由としてこれらの所見は患者の有する基礎疾患に影響されやすいことが挙げられよう。したがって *Candida* 腎盂腎炎の診断および治療効果の判定には *Candida* 症に高い sensitivity や specificity を有するパラメーターが必要である。深在性真菌症とりわけ深在性 *Candida*

症の診断法については多くの免疫学的方法が試みられている。抗体検出に関しては、細胞壁とくにその主構成成分である mannan に対する抗体を中心に検討がすすめられている<sup>4,16,17)</sup>。また抗原成分については mannan を検出する方法<sup>17)</sup>や *Candida* spp. の糖代謝産物である mannose<sup>18)</sup>や arabinitol<sup>5,19)</sup>の検出も行なわれている。今回著者らは mannan に対する抗体価と D-arabinitol の血中濃度を測定し、*Candida* 尿路感染症の部位診断および治療効果の判定における有用性を検討した。

Fujita ら<sup>17)</sup>は *Candida* 症を伴った担癌患者血清中の抗体価を *Candida* HA test を用いて測定し、4倍以上の抗体価上昇を認めた症例での sensitivity および specificity はそれぞれ86%, 80%であったと報告している。今回の検討でも *Candida* 腎盂腎炎を疑われた4例中3例、*Candida* 血症を伴った2例中1例で血中抗体価の4倍以上の上昇を認めた。一方、膀胱炎症例においては抗体価の変動は少なかった。したがって *Candida* HA test による血中抗体価、特に抗体価の変動をみることは *Candida* 尿路感染症の部位診断の鑑別に有用であると考えられた。しかし、Fujita ら<sup>17)</sup>はまた、*Candida* 症を認めない109人の担癌患者血清中で35人(32%)が1・160以上の高い抗体価を有していたと報告しており、*Candida* spp. が腔内などの常在菌であることから何ら *Candida* 症を発症させることなく抗体が産生されている<sup>4)</sup>ことに基因しているものと思われた。また抗体価の有意の上昇に de Repentigny ら<sup>16)</sup>は10日間、Fujita ら<sup>17)</sup>は14~22日間を要したと報告しており、自験例でも14~31日間を要した。さらに深在性 *Candida* 症患者の多くが抗癌剤や免疫抑制剤の投与を受けた compromised host であることから、抗体産生機構にも大きな障害が及んでいるものと思われた。したがって、血中抗体価は測定時の病変を必ずしも正確に反映しているとはいえず、治療の適否を決め、治療効果を判定するパラメーターとしては不十分といわざるを得ない。

一方、抗原成分<sup>17)</sup>や *Candida* spp. の糖代謝産物<sup>5,18,19)</sup>の検出は深在性 *Candida* 症の早期診断法として注目されている。特に糖代謝産物の1つである arabinitol については、深在性 *Candida* 症では1<sup>5)</sup>~3日以内<sup>20)</sup>に検出可能な血中濃度に達し、ほとんどが腎を介して尿中に排泄され<sup>21,22)</sup>、しかも血中半減期は短くラットにおいては0.62時間<sup>22)</sup>とされている。したがって血中での arabinitol の変化は速やかであり、*Candida* 病変の有無やその程度を比較的早期に示しうるパラメーターであると考えられる。著者も血清中

D-arabinitol に着目し、ラットを用いた逆行性腎盂腎炎モデルで血清中に D-arabinitol が検出されること<sup>5)</sup>を、臨床例では *Candida* 尿症を有した有熱患者では非有熱患者に比し高い検出率であったこと<sup>3)</sup>を報告している。今回は発熱に末梢白血球数を加えて感染部位を考慮した。結果は腎盂腎炎が疑われた症例や *Candida* 血症を伴った症例のみで血清中 D-arabinitol が検出可能であった。また前述のごとく arabinitol の迅速な血中動態より抗真菌剤の治療効果の判定にも応用可能であると考え、5-FC 投与例において経時的に血清中濃度を測定した。血清中 D-arabinitol が検出された4例全例で薬剤投与とともに血清中濃度は下降し、いずれも消失した。これらの症例は UTI 薬効評価基準で有効例であり、血清中 D-arabinitol の測定は *Candida* 尿路感染症の早期部位診断のみでなく、抗真菌剤の治療効果の判定にも有用なパラメーターになりうることを示唆したものと考えられた。しかし、2例では 38°C 以上の発熱が続き、うち1例では白血球増多症も存続していた。発熱や白血球増多症が重篤な基礎疾患や *Candida* spp. 以外の原因菌による感染の可能性も否定できないが、これら2例においては血清中抗体価の有意の上昇を認めていた。したがって、何らかの深在性 *Candida* 症が存在していたことは否定できず、血清中 D-arabinitol 濃度にその経過が反映されていたものと考えられた。

## 結 語

*Candida* 尿路感染症11例に 5-FC を投与して臨床効果を検討したところ11例中10例(90.0%)と高い有効率が得られた。さらに8例に抗 *Candida* 抗体価を、6例に血清中 D-arabinitol 濃度を経時的に測定し、その有用性を検討した。*Candida* 腎盂腎炎が疑われた4例中3例に、*Candida* 血症を伴った2例中1例に4倍以上の血清中抗体価の上昇を認めたが、その上昇には14～31日間を要した。血清中 D-arabinitol は *Candida* 腎盂腎炎や *Candida* 血症を伴った全例に検出可能で、5-FC 投与とともに速やかに下降し陰性化した。したがって、血清中 D-arabinitol の測定は *Candida* 尿路感染症の早期部位診断や治療効果の判定に有用であることが示唆された。

なお、本論文の要旨は第34回日本化学療法学会総会(1986, 倉敷)において発表した。

## 文 献

- 1) 福島考吉・伊藤 章：真菌感染症. 日本臨牀(春季増刊号) **41**: 84～97, 1983
- 2) UTI 研究会(代表大越正秋): UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第3版). *Chemotherapy* **34**: 408～441, 1986
- 3) 大川光央・徳永周二・庄田良中・久住治男: *Candida* 尿路感染症に関する臨床的研究: 診断および治療についての2, 3の検索. *日泌尿会誌* **78**: 439～445, 1987
- 4) Müller H-L: Serological diagnosis of mycoses. *Chemotherapy* **22**: 87～102, 1976
- 5) 徳永周二: *Candida albicans* による上行性腎盂腎炎の実験的研究. *日泌尿会誌* **74**: 683～697, 1983
- 6) Schönebeck J and Ånsén S: The occurrence of yeast-like fungi in the urine under normal conditions and in various types of urinary tract pathology. *Scand J Urol Nephrol* **6**: 123～128, 1972
- 7) Lehner T and Lond MB: Systemic candidiasis and renal involvement. *Lancet* **27**: 1414～1416, 1964
- 8) Kneppshield JH, Feller HA and Leb DE: Papillary necrosis due to *Candida albicans* in a renal allograft. *Arch Intern Med* **122**: 441～444, 1968
- 9) 河田幸道・清水保夫・堀江正宣・徳山宏基・松田聖士・西浦常雄: 真菌による複雑性尿路感染症の治療. *Jpn J Antibiot* **37**: 285～289, 1984
- 10) 渡辺一功: 抗真菌剤の現況. *臨床と細菌* **10**: 400～406, 1983
- 11) 小田切脩・長谷川恒行・深沢英雄・市下浩子・溝上由美子・清水宏俊: ラットおよびマウスにおける 5-Fluorocytosine の吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する研究. *薬理と治療* **13**: 2045～2603, 1975
- 12) Block ER, Bennett JE, Livoti LG, Klein WJ Jr, MacGregor RR and Henderson L: Flucytosine and amphotericin B; hemodynamic effects on the plasma concentration and clearance. studies in man. *Ann Intern Med* **80**: 613～617, 1974
- 13) Schönebeck J and Ånsén S: 5-Fluorocytosine resistance in *Candida* spp. and *Torulopsis glabrata*. *Sabouraudia* **11**: 10～20, 1973
- 14) Michigan S: Genitourinary fungal infections. *J Urol* **116**: 390～397, 1976
- 15) Schönebeck J: Studies on *Candida* infections of the urinary tract and on the antimycotic drug 5-fluorocytosine. *Scand J Urol Nephrol suppl* **11**: 35～44, 1972
- 16) de Repentigny L and Reiss E: Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis. *Rev Infect Dis* **6**: 301～312, 1984
- 17) Fujita S, Matsubara F and Matsuda T: Enzyme-linked immunosorbent assay measurement of fluctuations in antibody titer and antigenemia in cancer patients with and

- without candidiasis. J Clin Microbiol **23**: 568~575, 1986
- 18) Miller GG, Witwer MW, Braude AI and Davis CE: Rapid identification of *Candida albicans* septicemia in man by gas-liquid chromatography. J Clin Invest **54**: 1235~1240, 1974
- 19) Kiehn TE, Bernard EM, Gold JWM and Armstrong D: Candidiasis: detection by gas-liquid chromatography of D-arabinitol, a fungal metabolite, in human serum. Science **206**: 577~580, 1979
- 20) Bernard EM, Christiansen KJ, Kiehn TE and Armstrong D: Rate of arabinitol production by pathogenic yeast species (abstract no. F76). In abstracts of the Annual Meeting, Miami, May 1980. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1980, p.332
- 22) Wong B, Bernard EM, Gold JWM, Fong D and Armstrong D: The arabinitol appearance rate in laboratory animals and humans: estimation from the arabinitol/creatinine ratio and relevance of the diagnosis of candidiasis. J Infect Dis **146**:353~359, 1982
- 21) Eng RHK, Chmal H and Buse M: Serum levels of arabinitol in the detection of invasive candidiasis in animals and humans. J Infect Dis **143**: 677~683, 1981

(1986年12月26日受付)